



特許願  
(特許法第38条ただし書)  
昭和50年7月2日

特許庁長官 英雄 殿

1. 発明の名称  
3-置換ビロリジン誘導体の製造法

2. 特許請求の範囲に記載された発明の数 2

2. 発明者

住所 大分県中津市大字上宮水980番地の5  
氏名 吉富 茂邑 (ほか 1名)

3. 特許出願人

住所 大阪市東区平野町3丁目35番地  
名称 吉富製薬株式会社  
代表者 田坂 元祐

4. 代理人

住所 大阪市東区平野町3丁目35番地  
吉富製薬株式会社内

氏名 弁理士(6630)高宮城 勝

5. 添付書類の目録

各1) 要約書 1通  
各1) 委任状 1通  
(3) 特許願副本 1通

50.7

⑯ 日本国特許庁

# 公開特許公報

⑪特開昭 52-5769

⑬公開日 昭52(1977)1.17

⑭特願昭 50-82156

⑮出願日 昭50(1975)7.2

審査請求 未請求 (全5頁)

府内整理番号 5921 44  
6804 44 5921 44  
7043 44  
5921 44

⑯日本分類

16 E363  
30 G133-21  
30 H111-6  
30 H11  
30 H22

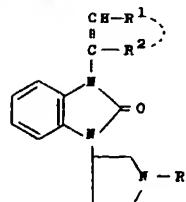
⑮Int.CI<sup>2</sup>

C07D403/041  
A61K31/415  
(C07D403/041  
C07D207/14  
C07D235/26)

〔式中Rは前記と同様である。〕

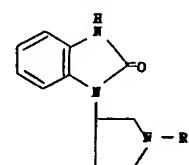
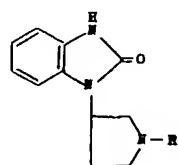
で表わされる3-置換ビロリジン誘導体の製造法。

⑯ 一般式



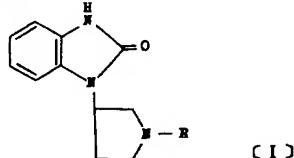
〔式中Rは水素またはベンジル基を、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>は同一または異なつて、水素またはアルキル基を示すか、あるいはR<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>は互いに連結してアルキレン基を形成する基を示す。〕

で表わされる化合物に、ナトリウムを作用させることを特徴とする、一般式



〔式中Rは前記と同義である。〕

で表わされる3-置換ピロリジン誘導体の製造法。

1. 発明の詳細な説明  
本発明は、一般式

〔式中Rは水素またはベンジル基を示す。〕

で表わされる3-置換ピロリジン誘導体の製造法  
に関する。

一般式 (I) の化合物は、鎮痛作用、中枢神経作用、抗炎症作用などを有し、医薬として有用である。またRがベンジル基の化合物は、接触過元により、Rが水素の化合物に置かれるほか、ベンズイミダゾリン核の3位の窒素に種々の置換基を導入することにより、種々の医薬として有用

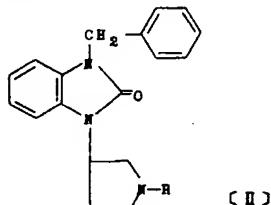
な化合物に導くことができる。さらにRが水素または

の化合物は二個の二級窒素に同一または異なる置

換基を導入することが可能であり、種々の医薬と  
して有用な化合物に導くことができる。かかる有用な化合物 (I) は、本発明に従つて、  
次の方法で製造される。

## 方法1

一般式



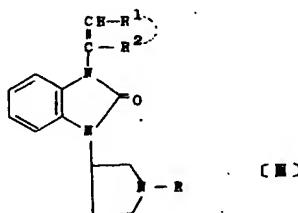
〔式中Rは前記と同義である。〕

で表わされる化合物にナトリウムを作用させる方  
法。

本法は、通常液体アンモニア中で実施されるが、  
必要に応じて、炭化水素類(トルエン、キシレン  
など)、エーテル類(ジエチルエーテル、ジグラ  
イム、モノグライム、ジオキサン、テトラヒドロ  
フランなど)を併用してもよい。ナトリウムは當  
量以上、一般に数倍當量を用いる。反応の終点は  
ナトリウムの青色が消えることで確認される。  
反応は数十分ないし数時間で完了する。反応後は  
アンモニアを留去し、水を加えて、中和し、適当  
な溶媒で抽出し、目的物を単離する。

## 方法2

一般式



〔式中Rは前記と同義を、R<sup>1</sup>,R<sup>2</sup>は同一または異  
なつて、水素またはアルキル基(メチル、エチル、  
プロピル、イソプロピル、ブチルなど)を示すか、  
あるいはR<sup>1</sup>,R<sup>2</sup>は互に連結してアルキレン基  
(トリメチレン、テトラメチレンなど)を形成す  
る基を示す。〕

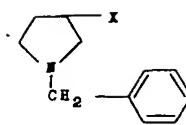
で表わされる化合物を酸触媒の存在下に加水分解  
する方法。

本法で用いられる酸触媒としては、塩酸、硫酸、  
バラトルエンスルホン酸、メタンスルホン酸、ギ  
酸、酢酸、強酸性イオン交換樹脂などがあり、化  
合物 (III) に対して當量以上用いる。反応はこれ  
ら酸触媒の存在下に、水、アルコール類(メタノ  
ール、エタノール、ブロボノール、ブタノールなど)  
、酸類(塩酸、酢酸、ギ酸など)、アミド類  
(ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド、

ホルムアミドなど)、エーテル類(ジオキサン、テトラヒドロフランなど)、ケトン類(アセトンなど)の单一、あるいはこれらの混合溶媒中、室温ないし用いる溶媒の沸点付近の温度で、数十分ないし数時間で反応する。反応後は目的物を酸付加塩として単離するか、酸分を中和して遊離塩基として単離する。

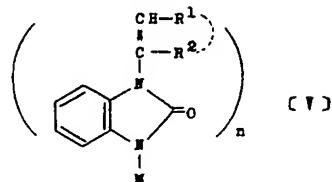
方法1および2において、一般式〔I〕の目的化合物を遊離塩基として単離した場合には、塩酸、硫酸、リン酸などとの無機酸塩として、またはマレイン酸、フマール酸、コハク酸、シウウ酸、石膏、クエン酸、パラトルエンスルホン酸、メタシスルホン酸などとの有機酸塩とすることができる。

なお、一般式〔Ⅴ〕の原料化合物は、一般式



〔Ⅴ〕

で表わされる化合物と、一般式



〔VI〕

で表わされる化合物とを反応させ、Rが水素の化合物を所望する場合には、ついで生成する化合物を接触還元することにより調製される。ここでR<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>は前記と同義を、Xは活性基〔ハロゲン(Cl, Br, Iなど)、アルキルスルホニルオキシ(メチルスルホニルオキシなど)、アリールスルホニルオキシ(フェニルスルホニルオキシ、p-トリルスルホニルオキシなど)など〕を、Yは水素または

は金属原子〔Na, K, Li, Mg, Cu, Ag, Hgなど〕を示すか、または多価金属原子とアニオン〔ハロゲノアニオン(Cl<sup>-</sup>, Br<sup>-</sup>, I<sup>-</sup>など)、ヒドロキシアニオン、シアノアニオン、ニトロアニオンなど〕との結合体を示し、ロは、Yで示される原子の原子価、あるいはYが多価金属原子とアニオンとの結合体を示す場合には、金属の原子価数よりアニオンの価数を引いた値を示す。

反応は溶媒中で行なわれ、溶媒としては、水、アルコール類(メタノール、エタノール、イソブロノール、ブタノール、メチルセロソルブなど)、ケトン類(アセトン、メチルエチルケトン、シクロヘキサンなど)、エステル類(酢酸エチルなど)、エーテル類(ジグライム、モノグライム、テトラヒドロフラン、ジオキサンなど)、炭化水素類(ベンゼン、トルエン、キシレン、リグロイ

ン、ソルベントナフサなど)、ハロ炭化水素類(クロロホルム、四塩化炭素、ジクロルエタンなど)、アミド類(ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミドなど)、スルホキシド類(ジメチルスルホキシドなど)の单一あるいはこれらの混合溶媒があげられる。反応温度は室温ないし150℃の範囲、好ましくは80~120℃であり、各原料は当量か、一方を少過剰利用するのがよい。反応は数十分ないし数時間行なえば十分である。

Yが水素の場合には、脱酸剤としてアルカリ(水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化カルシウム、水酸化バリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウムなど)、アルコラート(ナトリウムメチラート、ナトリウムエチラート、カリウム第三ブチラートなど)、アミン(ピリジン、キノリン、ピコリン、

トリエチルアミンなど)の存在下に反応は実施される。

反応終了後は、目的物(一般式[IV])において、

Rがベンジル基の化合物)は還暉基として、あるいは塩酸、硫酸などの無機酸との塩として、さらにしゅう酸、マレイン酸、フマール酸、クエン酸などとの有機酸塩として単離される。

かくして得られる化合物は、接触還元による脱ベンジル化反応により、Rが水素の化合物に導くことができる。還元反応は、パラジウム、白金などの触媒(触媒としてはこれらの単体のほかに、ケイソク土、活性炭、白土などの担体に付着させたもの、または酸化物、塩化物などとしても用いられる)の存在下に、水、アルコール類、酢酸などの溶媒中、水素圧1~100気圧程度の範囲で行なわれる。反応は、常温ないし150℃程度の

範囲で、数十分ないし数時間で完了する。反応に

際しては通常、助剤として、塩酸、酢酸などの酸を反応系に加える。

—以下余白—

#### 参考例(原料化合物[IV]の調製例)

1-ベンジル-3-ヒドロキシピロリジン-1-7.7g、水素化ナトリウム50%パラフィン混合物4.8gをベンゼン150mlに加え、90分間かくはん還流した。冰冷下にトシリクロリド19.1gを加えて、室温下に16時間かくはんし、水100mlにて二回洗い、芒硝にて脱水後減圧下濃縮し、1-ベンジル-3-p-トリルスルホニルオキシピロリジンの粗製体を油状物として得た。ジメチルホルムアミド200mlに1-イソプロペニル-2-オキソ-ベンズイミダゾリン17.4g、水素化ナトリウム50%パラフィン混合物6.8gを加え60℃に1時間かくはんし、1-イソプロペニル-2-オキソ-ベンズイミダゾリンのナトリウム塩溶液を得た。80℃にてかくはん下、先に調製したトシリエスチルを50分で滴下し1

00-110℃に3時間かくはんし、のち減圧下に濃縮し、残留物を水500ml、ベンゼン200mlで分配し、水層はさらにベンゼン150mlで二回抽出し、有機層を合せ、芒硝脱水後、減圧下に濃縮した。残留物をクロロホルム-メタノール3:0:1混合溶媒を用いてシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、淡褐色油状物として、1-ベンジル-3-(1-イソプロペニル-2-オキソ-3-ベンズイミダゾリニル)ピロリジンを得た。得量は19.1g、収率は57%であった。

$n_{D}^{21.4} = 1.5743$

なお、一般式[IV]の化合物も同様にして調製されうる。

以下に実施例により、本発明をより一層具体的に説明する。

実施例1

1-ベンジル-3-(1-ベンジル-2-オキ

特開昭52-5769(5)  
り再結すれば融点116-117℃を示した。)。

ソ-3-ベンズイミダゾリニル)ビロリジン1.4  
gをトルエン20mLに溶解し、液体アンモニア2  
0.0mLに加え、はげしくかくはんしながらナトリ  
ウムの細片3.7gを70分で加えた。青色が消え  
るまで塩化アンモニウムを加えたのち、アンモニ  
アを留去し、残留物に水300mLを加えて、完全  
に溶解するまで濃塩酸を加え、ついで重曹にて中  
和した。ベンゼン150mLにて三回抽出し、有機  
層を合せて、芒硝にて脱水し、減圧下に濃縮した。  
残留物にイソプロピルエーテル50mLを加えてこ  
すると結晶化した。水冷し、口取すれば、7.3g  
の淡黄色結晶として1-ベンジル-3-(2-オ  
キソ-1-ベンズイミダゾリニル)ビロリジンを  
得た。

融点114-116℃(イソプロピルエーテルよ

り率67.5%)。

#### 実施例2

3-(1-ベンジル-2-オキソ-3-ベンズ  
イミダゾリニル)ビロリジン29.3gを液体アン  
モニア250mLに加え、はげしくかくはんしなが  
ら、ナトリウムの細片8.5gを40分で加え、3  
0分かくはんし、塩化アンモニウム少量を加えた  
のちアンモニアを留去した。残留物に水200mL  
を加えて、濃塩酸にて一たん酸性とし、次に重曹  
にて中和し、減圧下、完全に濃縮した。残留物を  
ソックスレー装置にとり、イソプロパノール20  
0mLにて24時間抽出後、一概室温下に抽出液を  
放置し、析出する不溶体を口去し、これにしゅう  
酸0.9gをイソプロパノール40mLに溶解した液  
を加え、水冷すれば、無色結晶として、3-(2

-オキソ-1-ベンズイミダゾリニル)ビロリジ  
ンのしゅう酸塩20.1gを得た。融点217-2  
18℃(分解)。(イソプロパノールより再結す  
れば、融点222-223℃(分解)を示した。)。

収率68.6%

#### 実施例3

1-ベンジル-3-(1-イソプロペニル-2  
-オキソ-3-ベンズイミダゾリニル)ビロリジ  
ン19.1gをメタノール20mLに溶解し、濃塩酸  
50mL、水200mLを加えて8時間還流し、水冷  
後、重曹にて中和し、ベンゼン150mLにて三回  
抽出し、有機層を合せて、芒硝にて脱水後減圧下  
に濃縮すれば、目的の1-ベンジル-3-(2-  
オキソ-1-ベンズイミダゾリニル)ビロリジン  
11.8gを得た。 収率71%

#### 6. 前記以外の発明者

住 所 ナクヨウケンシトニツオカワヒロン  
氏 名 小 穀 英 朗